



Our Case: 462.010

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

In re Application of: :  
H. LHERMITTE et al :  
Serial No.: 10/826,031 :  
Filed: April 15, 2004 :  
For: PROCESS...DERIVATIVES :

475 Park Avenue South  
New York, N.Y. 10016  
May 24, 2004

**PRIORITY DOCUMENT**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

With respect to the above-captioned application, Applicants claim the priority of  
the attached application as provided by 35 U.S.C. 119.

Respectfully submitted,  
Muserlian, Lucas and Mercanti

---

Charles A. Muserlian, 19,683  
Attorney for Applicants  
Tel. # (212) 661-8000

CAM:ds  
Enclosures: French Appln. No.: 03047653 of 4/16/03  
Return receipt postcard

7





# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **05 AVR. 2004**

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)





26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**cerfa**  
N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE <b>16 AVRIL 2003</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>0304763</b> <b>16 AVR. 2003</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b> SNPE Service Propriété Industrielle 12, Quai Henri IV 75181 PARIS - CEDEX 04 FRANCE	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) B. 1217 - PI/4			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date <input type="text"/>
		N°	Date <input type="text"/>
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date <input type="text"/>
Demande de brevet initiale		N°	Date <input type="text"/>
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> Procédé de préparation de dérivés de l'acide hexahydropyridazine-3-carboxylique			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		ISOCHEM	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN		3 . 0 . 4 . 8 . 2 . 8 . 5 . 0 . 2	
Code APE-NAF		2 . 4 . 1 . G	
Adresse	Rue	12, Quai Henri IV	
	Code postal et ville	75004	PARIS
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE <b>16 AVRIL 2003</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0304763</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		B.1217 - PI/4	
<b>6 MANDATAIRE</b>			
Nom			
Prénom			
Cabinet ou Société		SNPE	
N ° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		LC 018B	
Adresse	Rue	12, Quai Henri IV	
	Code postal et ville	75004	PARIS
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>			
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>			
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
<b>7 INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		<b>Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Carol WALIGORSKI Chef du Service Propriété Industrielle de la SNPE		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> M. MARTIN	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

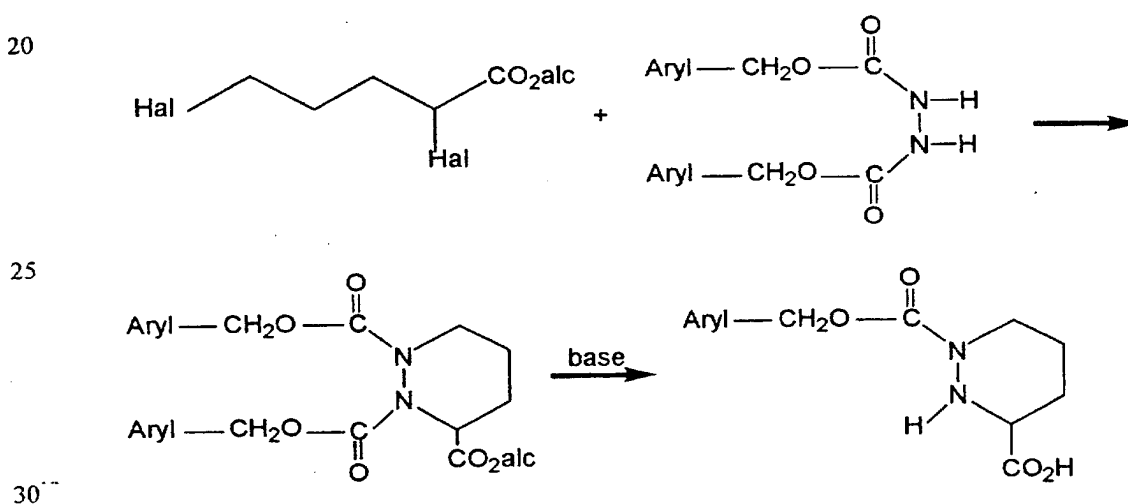
La présente invention concerne un procédé amélioré de préparation de dérivés de l'acide hexahydropyridazine-3-carboxylique.

L'acide hexahydropyridazine-3-carboxylique et ses dérivés sont des composés très utiles comme intermédiaires pour la préparation de médicaments.

Plusieurs procédés ont été proposés pour leur synthèse. Dans la demande de brevet WO 99/55724, il est décrit un procédé de préparation d'acide hexahydropyridazine-3-carboxylique portant en position 1 un substituant arylméthoxy-carbonyl à partir de 2,5-dihalogénopentanoate d'alkyle et de 1,2-hydrazine-dicarboxylate de bisarylméthyle.

Le procédé se déroule en 2 étapes. Dans la première étape, on forme d'abord le composé intermédiaire tétrahydro-1,2-bisarylméthyle qui est isolé puis il est soumis à un traitement basique pour obtenir le dérivé de l'acide souhaité.

Le schéma réactionnel est le suivant :



La mise en oeuvre de ce procédé présente des inconvénients.

De très grandes quantités de solvants sont utilisées. Certains de ces solvants sont cancérigènes

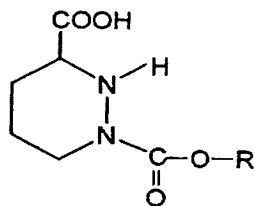
tel que le diglyme, solvant de la première étape. D'autres sont facilement inflammables tels que les éthers, comme l'éther isopropylique, qui servent à isoler les composés. D'autres sont nocifs pour la santé des opérateurs et pour l'environnement tels que  
5 l'éthanol, solvant de la réaction de la deuxième étape ou les solvants chlorés, comme le dichlorométhane, employés pour les extractions des composés.

Ces grandes quantités de solvant nécessitent l'utilisation de réacteurs volumineux, entraînent des  
10 manipulations nombreuses pour les éliminer ou effectuer des échanges. Les temps de main-d'oeuvre, d'occupation des réacteurs et des autres installations sont donc très importants. Il en résulte aussi des pertes de rendement et une pureté des composés non satisfaisante. De plus  
15 selon ce procédé, certaines purifications des composés s'effectuent par chromatographie sur support solide qui est une méthode non rentable industriellement.

Il existait par conséquent un besoin d'améliorer les conditions de mise en oeuvre du procédé afin  
20 d'obtenir plus rapidement et plus économiquement les dérivés souhaités.

L'invention a pour objet un procédé de préparation des dérivés de l'acide hexahydropyridazine-3-carboxylique de formule (I)

25



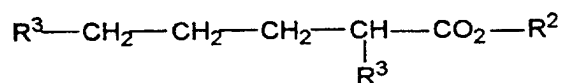
30

----- dans laquelle R représente un radical alkyle saturé ou  
insaturé, substitué ou non, un radical aralkyle  
substitué ou non ou un radical aryle substitué ou non,

35



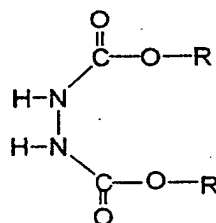
caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II)



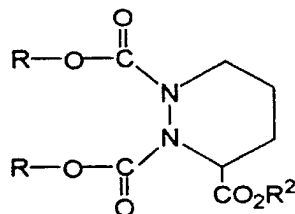
dans laquelle  $\text{R}^2$  représente un radical alkyle substitué ou non, et

$\text{R}^3$  représente un atome d'halogène ou un groupe organique nucléofuge,

avec un composé de formule (III)



dans laquelle R a la signification précédente, en présence d'une base dont le pK est égal ou supérieur à 8,5, dans un solvant organique choisi parmi les cétones, pour obtenir le composé intermédiaire tétrahydro-1,2,3-pyridazine tricarboxylate de formule (IV)



dans laquelle R et  $\text{R}^2$  ont les significations précédentes, qui n'est pas isolé et que l'on traite par un milieu aqueux basique, pour obtenir les dérivés de l'acide hexahydropyridazine-3-carboxylique de formule (I).

Selon ce procédé, les quantités de solvant organiques utilisées sont très réduites. Seule la

première réaction est effectuée en présence d'un solvant organique de type cétonique, par conséquent non toxique.

Le composé intermédiaire de formule (IV) tétrahydro-1,2,3-pyridazine-tricarboxylate n'est pas isolé du milieu. Par conséquent, aucun traitement avec un acide, aucune extraction avec un solvant organique comme effectués dans l'exemple 1d) page 9 de la demande de brevet WO 99/55724 n'est nécessaire.

Le solvant pour effectuer la deuxième réaction ne pose pas de problème puisqu'il s'agit de l'eau. On évite ainsi l'utilisation d'un solvant alcoolique qu'il faut ensuite éliminer comme c'est le cas dans l'exemple 1, paragraphe e) pages 9 et 10 du document de l'art antérieur précédemment cité.

La productivité selon le procédé de l'invention est ainsi considérablement augmentée.

Par ailleurs, la récupération du dérivé final de formule (I) s'effectue simplement par cristallisation dans un milieu biphasique eau/solvant. On évite de cette façon les nombreuses extractions au dichlorométhane pratiquées selon le procédé antérieur.

Le procédé selon l'invention permet d'obtenir les dérivés de formule (I) aussi bien sous leur forme racémique que sous leur forme optiquement active R ou S.

Les composés de formule (II) et (III) utilisés comme produits de départ sont des composés connus qui se trouvent dans le commerce ou qui peuvent se préparer selon des méthodes connues.

Dans les composés de formule (I) et (III), R lorsqu'il représente un radical alkyle est en particulier un radical en  $C_1$  à  $C_8$ . Il peut être saturé ou insaturé comme par exemple le radical allyle ou vinyle. Comme substituants, on peut citer notamment les atomes d'halogène tel que le chlore, de préférence non situés en position 1.

Lorsque R représente un radical aralkyle, il est de préférence un radical de formule  $-\text{CH}_2-\text{R}^1$  dans laquelle  $\text{R}^1$  est un radical aryle substitué ou non.

Le radical  $\text{R}^1$  peut porter un ou plusieurs substituants choisis notamment parmi les atomes d'halogène, tel que de chlore, les radicaux alkyle en particulier en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_3$ .

R peut également représenter un radical aryle portant ou non un ou plusieurs substituants choisis notamment parmi les radicaux alkyle, en particulier en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_4$ , les radicaux alcoxy, en particulier en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_4$ , et phénoxy, les atomes d'halogène, tel que de chlore et de fluor.

Par radical aryle, on entend un radical aromatique hydrocarboné mono ou polycyclique, les cycles étant condensés ou non, en particulier un radical en  $\text{C}_6$  à  $\text{C}_{14}$  tel que le radical naphthyle ou biphényle, de préférence le radical phényle.

$\text{R}^2$  peut représenter un radical alkyle linéaire ou ramifié, substitué ou non, notamment en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{20}$ , en particulier en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_8$ , de préférence en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_4$ . Comme substituants de  $\text{R}^2$ , on peut notamment citer les radicaux alcoxy en particulier méthoxy et éthoxy.

Comme exemple de radical  $\text{R}^2$ , on peut citer les radicaux isopropyle et isobutyle. Les radicaux méthyle et éthyle conviennent bien.

$\text{R}^3$  représente un atome d'halogène ou un groupe organique qui peut être séparé facilement du reste de la molécule dans les conditions du procédé, tel qu'un groupe mésylate ou tosylate.

Comme atomes d'halogène représentés par  $\text{R}^3$ , on peut citer les atomes de chlore, de brome ou d'iode et de préférence les atomes de chlore ou de brome.

On a trouvé qu'une amélioration du procédé antérieur consiste à faire réagir le composé de formule (II) avec le composé de formule (III) dans un milieu

solvant organique choisi parmi les cétones. Comme cétones, on peut citer la méthyléthylcétone, la méthylisobutylcétone, la méthyltertiobutylcétone, la diisopropylcétone, utilisées seules ou en mélange.

5 L'acétone est le solvant préféré.

Le composé (II) est généralement utilisé en quantité comprise entre 1 et 1,5, de préférence entre 1 et 1,1 mole par mole de composé de formule (III).

10 La réaction a lieu en présence d'une base dont le pK est supérieur ou égal à 8,5. Comme bases, on peut citer les carbonates de métaux alcalins, en particulier comme le sodium ou le potassium, les amines tertiaires comme la triéthylamine, la N-méthylmorpholine. La base est de préférence présente dans le milieu en quantité  
15 comprise entre 2 et 3 moles par mole du composé de formule (II).

On peut pour faciliter la réaction ajouter dans le milieu réactionnel, un catalyseur de transfert de phase solide-liquide tel qu'un sel de tétraalkylammonium, ou  
20 un tensio-actif.

La température de la réaction dépend du solvant utilisé. Elle est généralement comprise entre 50° et 100°C. De préférence, on choisit une température comprise entre 55° et 65°C. La durée de la réaction est  
25 également fonction du solvant utilisé. Elle est généralement d'environ 25 à 35 heures.

Contrairement au procédé selon l'art antérieur, le dérivé d'hydrazine intermédiaire formé, de formule (IV), n'est pas isolé. On a trouvé que l'on pouvait le faire  
30 réagir avantageusement dans de nouvelles conditions sans que son isolement soit nécessaire. On évite ainsi les nombreux traitements et extractions obligatoires lorsqu'on veut le récupérer et les pertes de produits qui en résultent.

35 Le composé de formule (IV) est ainsi traité par un milieu aqueux basique. De préférence, le milieu aqueux

doit être fortement basique, en particulier le pH doit être supérieur ou égal à 12.

La basicité est apportée par un composé minéral ou organique. Une base minérale choisie parmi les hydroxydes de métaux alcalins, en particulier de sodium et de potassium, convient bien. Comme composés organiques apportant une forte basicité, on peut citer les alcoolates alcalins ou alcalino-terreux comme le méthylate, l'éthylate ou le tertibutylate de sodium ou de potassium.

La quantité de base à employer est généralement comprise entre 3 et 6 équivalents molaires par rapport au composé (III). Une quantité de 4 à 5 équivalents molaires convient bien.

De préférence, pour des raisons pratiques les hydroxydes de métaux alcalins sont utilisés en solution aqueuse.

On a trouvé qu'il était beaucoup plus intéressant d'effectuer la deuxième réaction en utilisant l'eau comme solvant.

La quantité d'eau employée est généralement comprise entre 1 et 10 litres par kilogramme de composé (III).

On élimine généralement la majorité du solvant cétonique utilisé pour la première réaction, par exemple par distillation, avant d'effectuer la mise en oeuvre de la deuxième réaction. De préférence la totalité du solvant est enlevée.

La température de la deuxième réaction est généralement comprise entre 20°C et 60°C, de préférence entre 35°C et 55°C. Sa durée est en général de 2 à 12 heures.

On a trouvé également que l'on peut récupérer très facilement le composé de formule (I) en le faisant cristalliser directement dans le milieu réactionnel et cela malgré la présence de l'alcool, en particulier

aralkylique, formé au cours de la dernière réaction. Pour ce faire, on mélange le milieu réactionnel avec un acide et un solvant organique dans lequel le composé (I) n'est pas soluble. De préférence, le solvant est utilisé  
5 avant l'acide.

Comme acides, on peut citer l'acide acétique ou l'acide formique et de préférence l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique.

On emploie l'acide en quantité suffisante pour  
10 amener le pH du milieu entre 0,5 et 2 et de préférence aux environs de 1. L'acide chlorhydrique convient bien.

Comme solvants ne dissolvant pas les composés de formule (I), on peut en particulier citer les solvants diluant les alcools, solvants en général peu polaires  
15 tels que les hydrocarbures aromatiques, les hydrocarbures aliphatiques, de préférence non chlorés, les éthers et les acétates.

De façon préférée, on utilise le toluène et les xylènes.

20 Il n'est pas nécessaire d'employer une grande quantité de solvant organique. Généralement, cette quantité est comprise entre 1 et 5 litres par kilogramme de composé (III).

Les composés de formule (I) sont alors en  
25 suspension dans la phase organique. Cette phase peut être séparée de la phase aqueuse selon des méthodes classiques, par exemple par décantation et les composés facilement récupérés notamment par filtration.

Le procédé selon l'invention permet d'obtenir les  
30 dérivés de formule (I) avec de bons rendements, souvent supérieurs ou égaux à 70 % et une grande pureté déterminée par HPLC supérieure à 97 %.

L'exemple qui suit illustre l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1

Dans un réacteur de 8 litres équipé, on introduit 1 kg (3,3 mol) de 1,2-dibenzyloxycarbonylhydrazine, 5 0,025 kg de bromure de tétrabutylammonium, 1 kg (2,2 éq) de carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) en poudre fine et 5 l d'acétone et on agite le mélange.

On ajoute ensuite 1 kg (3,65 mol) de 2,5-dibromovalérate de méthyle et on chauffe au reflux de 10 l'acétone pendant 24 heures.

On refroidit le mélange à 0°C. On sépare les solides par essorage.

On concentre ensuite le milieu liquide sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'un concentrat 15 huileux.

On ajoute alors 1 l d'eau puis 1,66 l de lessive de soude à 30 % en maintenant la température à 40° et on agite le mélange réactionnel pendant 5 à 7 heures à cette température.

20 On ajoute 2,6 l de toluène puis lentement 1,4 l d'acide chlorhydrique à 36 % pour obtenir un pH d'environ 1.

L'acide 1-benzyloxycarbonylhexahydropyridazin-3-yl carboxylique de formule (I) cristallise.

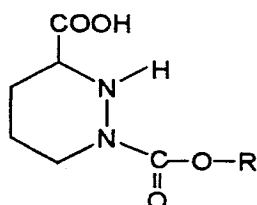
25 On l'essore, on le lave avec du toluène puis avec de l'eau, et on le sèche. On recueille ainsi 0,62 kg d'acide sec (rendement global 71 %) de pureté, déterminée par HPLC, supérieure à 97,0 %.

30

35

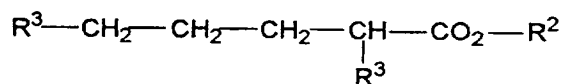
## REVENDECATIONS

1) Procédé de préparation des dérivés de l'acide hexahydropyridazine-3-carboxylique de formule (I)



dans laquelle R représente un radical alkyle saturé ou insaturé, substitué ou non, un radical aralkyle substitué ou non ou un radical aryle substitué ou non, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II)

15

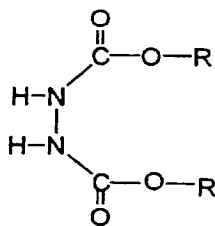


dans laquelle  $R^2$  représente un radical alkyle substitué ou non, et

20

$R^3$  représente un atome d'halogène ou un groupe organique nucléofuge,

avec un composé de formule (III)

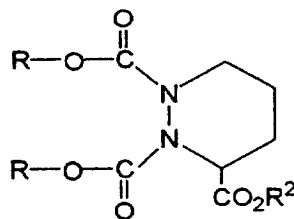


dans laquelle R a la signification précédente, en présence d'une base dont le pK est égal ou supérieur à 8,5, dans un solvant organique choisi parmi les cétones, pour obtenir le composé intermédiaire

35



tétrahydro-1,2,3-pyridazine tricarboxylate de formule (IV)



dans laquelle R et R<sup>2</sup> ont les significations précédentes, qui n'est pas isolé et que l'on traite par un milieu aqueux basique pour obtenir le dérivé de l'acide hexahydropyridazine-3-carboxylique de formule (I).

2) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant organique est choisi parmi l'acétone, la méthyléthylcétone, la méthylisobutylcétone, la méthyltertiobutylcétone, la diisopropylcétone et leurs mélanges.

3) Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la base utilisée dans la première réaction est choisie dans le groupe constitué par les carbonates de métaux alcalins et les amines tertiaires.

4) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le solvant est l'acétone.

5) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la base utilisée dans la première réaction est le carbonate de potassium.

6) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la base utilisée pour

la deuxième réaction est choisie parmi les hydroxydes de métaux alcalins et les alcoolates de métaux alcalins ou alcalino-terreux.

5 7) Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que les hydroxydes de métaux alcalins sont utilisés en solution aqueuse.

8) Procédé selon la revendication 6 ou 7, caractérisé  
10 en ce que la base minérale est la soude ou la potasse.

9) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que pour la deuxième  
15 réaction, la température est comprise entre 35°C et 55°C et le volume d'eau est compris entre 1 et 10 litres par kilogramme de composé de formule (III).

10) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on obtient le composé  
20 de formule (I) sous forme cristalline en mélangeant le milieu réactionnel avec un solvant dans lequel le composé de formule (I) n'est pas soluble et diluant les alcools et en amenant le pH du milieu à une valeur comprise entre 0,5 et 2 au moyen d'un acide.

25 11) Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que le solvant est choisi dans le groupe constitué par les hydrocarbures aromatiques, les hydrocarbures aliphatiques, les éthers et les acétates.

30 12) Procédé selon la revendication 10 ou 11, caractérisé en ce que l'acide est l'acide chlorhydrique.

13) Procédé selon l'une quelconque des revendications  
35 précédentes, caractérisé en ce que R<sup>1</sup> représente le

radical phényle ou naphtyle,  $R^2$  représente un radical alkyle en  $C_1$  à  $C_4$  et  $R^3$  représente un atome d'halogène.

- 14) Procédé selon la revendication précédente  
5, caractérisé en ce que  $R^1$  représente le radical phényle,  $R^2$  représente le radical méthyle et  $R^3$  représente un atome de brome.

10

15

20

25

30

35



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 4..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		B.1217 - PI/4	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0304763	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Procédé de préparation de dérivés de l'acide hexahydropyridazine-3-carboxylique			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> ISOICHEM 12, Quai Henri IV 75004 - PARIS			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		LHERMITTE	
Prénoms		Hervé	
Adresse	Rue	9, Rue Fessart	
	Code postal et ville	75019	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)		ISOICHEM	
Nom		VINCENT	
Prénoms		Charles-Henri	
Adresse	Rue	8, Rue aux Plâtres	
	Code postal et ville	60460	PRECY S/OISE
Société d'appartenance (facultatif)		ISOICHEM	
Nom		PICHERIT	
Prénoms		Christian	
Adresse	Rue	42, Allée des Hêtres	
	Code postal et ville	95570	BOUSSEMONT
Société d'appartenance (facultatif)		ISOICHEM	
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  Carol WALIGORSKI Chef du Service Propriété Industrielle de la SNPE		14 AVR. 2003 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.